

## ОТЗЫВ

научного сотрудника лаборатории системной биологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», к.б.н. Новиковой Светланы Евгеньевны на автореферат диссертации Маркина Павла Александровича «Методология фармакометаболического подхода в исследовании фармакологических эффектов физиологически активных веществ на модели *Danio rerio*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Разработка новых методов изучения фармакологических эффектов ЛС и поиск новых животных моделей являются актуальными задачами экспериментальной фармакологии. Метаболический анализ, комплексно оценивая текущий фенотип исследуемого организма, дает понимание действия ЛС на системы органов в целом, что позволяет сделать заключение о действии не только на мишень ЛС. Также, поиск альтернативных животных моделей для изучения эффектов ЛС необходим для увеличения производительности проводимых исследований. Использование мальков рыб вида *Danio rerio* (или «зебрафиш») для изучения фармакологических эффектов ЛС является крайне перспективным направлением в связи с большой производительностью зебрафиш. Также, содержание этих рыбок сравнительно более экономически выгодно. Текущее диссертационное исследование посвящено разработке методологических основ фармакометаболического профилирования для целей изучения фармакологических эффектов физиологически активных веществ с использованием инновационной биологической модели – мальков рыб вида *Danio rerio*.

Цель и задачи исследования адекватны. Дизайн исследования соответствует поставленным задачам, включает в себя проведение нецелевого фармакометаболического профилирования, разработку и валидацию методики целевого фармакометаболического профилирования, проведение экспериментов по изучению непосредственного влияния нейротропных веществ на концентрации нейромедиаторов у мальков зебрафиш, а также подтверждающие эксперименты по изучению поведенческой активности. Выбор методик исследования является обоснованным, научный положения, выводы и рекомендации логично вытекают из результатов исследования и соответствуют целям и задачам.

В исследовании доказано, что при введении диазепама малькам зебрафиш наблюдаются изменения концентраций эндогенных метаболитов, связанных с системами нейрональной передачи. На основании полученных данных, Маркин П.А. разработал методику целевого определения панели эндогенных соединений – нейромедиаторов и их метаболитов – для изучения действия нейротропных веществ. Методика была валидирована, валидационные показатели соответствуют нормам рекомендаций по валидации биоаналитических методик. Далее, автор изучил изменение концентраций нейромедиаторов у мальков *Danio* в ходе краткого и длительного воздействий диазепама, в ходе которого обнаружено влияние диазепама на серотонинергическую, дофаминергическую системы и систему аспартата. Также автором изучено влияние синтетического каннабиноида 5F-АПИНАК на концентрации нейромедиаторов и проведены подтверждающие поведенческие тесты. Крайне примечательным является факт наличия корреляций между данными метаболомного и поведенческого анализов, что говорит о целесообразности применения фармакометаболомного подхода в дальнейшей практике изучения фармакологических эффектов физиологически активных веществ.

Результаты работы Маркина П.А. вносят важный вклад в совершенствование подходов к изучению фармакологических эффектов химических веществ на доклинической стадии исследований. Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы для получения комплексных данных о воздействии нейротропных веществ на важнейшие нейромедиаторные системы. Также, полученные данные и методология разработанного подхода могут быть использованы для разработки иных методов фармакометаболомного профилирования для целей изучения фармакологических эффектов ЛС, мишенью которых являются иные системы органов (сердечно-сосудистая, пищеварительная, и т.д.).

Диссертационная работа Маркина Павла Александровича на тему «Методология фармакометаболомного подхода в исследовании фармакологических эффектов физиологически активных веществ на модели *Danio rerio*», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – разработки методических и методологических основ фармакометаболомного анализа нейротропных веществ с использованием рыб вида *Danio rerio* как модельного организма, что соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет)», утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Маркин Павел Александрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Научный сотрудник лаборатории системной биологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»  
кандидат биологических наук  
(03.01.04 – Биохимия)

Новикова Светлана Евгеньевна

Подпись кандидата биологических наук  
Новиковой Светланы Евгеньевны заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»  
кандидат химических наук

Карпова Елена Анатольевна

«13» 06 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»  
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10  
Тел.: 8(499)246-69-80, e-mail: inst@ibmc.msk.ru